胰高血糖素样肽-1 受体 PET/CT 定位诊断胰岛素瘤的技术规范

罗亚平[1,2]，李方[1,2]，于淼[3]，邢小平[3]，张太平[4]，赵玉沛[4]

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 [1]核医学科，[3]内分泌科，[4]基本外科，北京 100730

[2]核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室，北京 100730

通讯作者：李方，Email：lifang@pumch.cn，Tel:010-69155502

【摘要】 胰岛素瘤的诊断和手术治疗依赖于准确的影像学检查定位。以胰腺 β 细胞为靶点的胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide-1, GLP-1）受体显像是近年来胰岛素瘤影像研究中的亮点，推荐临床推广使用 ^{68}Ga-exendin-4 进行 GLP-1 受体 PET/CT 显像来定位诊断胰岛素瘤。对于少见的恶性胰岛素瘤，可采用 GLP-1 受体 PET/CT 联合生长抑素受体显像进行分子影像评估。^{18}F-DOPA PET/CT 可作为胰岛素瘤的二线核医学影像定位方法选用。

【关键词】胰高血糖素样肽-1 受体，^{68}Ga-exendin-4，胰岛素瘤

项目基金：国家自然科学基金（81501515）；公益性行业科研专项（201402001）

Procedure guideline of glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT in localizing insulinoma

Yaping Luo[1,2]，Fang Li[1,2], Miao Yu[3]，Xiaoping Xing[3]，Taiping Zhang[4]，Yupei Zhao[4]

1. Department of Nuclear Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College Hospital; 2.Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine; 3. Department of Endocrinology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College Hospital; 4. Department of General Surgery, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College Hospital;

Corresponding author：Fang Li，Email：lifang@pumch.cn，Tel:010-69155502

【Abstract】 The diagnosis and surgical treatment of insulinoma is dependent on accurate localization with imaging modalities. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) imaging that targets pancreatic β cells has been highlighted for detecting insulinomas in recent years. Since the high sensitivity and specificity (se. 99%, sp. 100%) of GLP-1R imaging in localizing insulinoma, the GLP-1R PET/CT with

^{68}Ga-exendin-4 is recommended to be introduced to clinical practice. Additionally, GLP-1R PET/CT combined with somatostatin receptor imaging is recommended for staging of malignant insulinoma. ^{18}F-DOPA PET/CT could be selected as a second-line nuclear medicine imaging for localizing insulinoma.

【**Key Words**】glucagon-like peptide-1 receptor, ^{68}Ga-exendin-4，insulinoma

Funding：National Natural Science Foundation of China (81501515)；Special Scientific Research Fund for Public Welfare Professions of China (201402001)

胰岛素瘤是最常见的功能性胰腺神经内分泌肿瘤，约占胰腺肿瘤的 1%～2%，发病率约 0.4/10 万/年(*1*)；它也是成年人器质性低血糖症最常见的病因，临床表现是反复发作的高胰岛素血症性低血糖，伴交感神经兴奋、中枢神经受抑制的临床症状和体征。90%的胰岛素瘤为良性、单发，10%的胰岛素瘤为恶性（以有无转移界定良恶性胰岛素瘤），可出现淋巴结、肝脏、腹膜等转移，还有 5%～10%的胰岛素瘤合并多发性内分泌肿瘤 1 型等遗传性疾病。胰岛素瘤的诊断首先依赖于临床症状与内源性高胰岛素血症的确立，影像学的定位诊断既是鉴别胰岛素瘤与其它引起内源性高胰岛素血症性低血糖的疾病的重要依据，更是指导外科手术的关键。

临床常用的胰岛素瘤定位诊断方法包括胰腺增强 CT、磁共振、超声内镜、血管造影、选择性动脉钙刺激静脉采血测定胰岛素等，然而以上方法均有不足之处：文献报道增强 CT、磁共振对胰岛素瘤的诊断敏感性 60%～85%不等，对中等程度强化或邻近血管的胰岛素瘤敏感性较低(*2*，*3*)；超声内镜对胰头颈部的胰岛素瘤敏感性可达 80%～90%，但对胰体尾及异位的胰岛素瘤诊断较困难，并且其准确性与操作者经验相关(*3-5*)；血管造影和选择性动脉钙刺激静脉采血测定胰岛素为有创的检查方法，影响其准确性的因素众多，并且血管造影仅对富血供的胰岛素瘤敏感性较高，对于部分中等程度血供的胰岛素瘤敏感性下降。在以往的胰岛素瘤定位诊断评价体系中，外科术中胰腺探查＋术中超声是定位诊断的“金标准”，然而这一方法的敏感性也仅约 80%(*1*)。因此，寻找更敏感、更准确的影像学定位诊断方法是胰岛素瘤诊治体系中需进一步解决的临床问题。

核医学影像技术能够反映疾病的病理生理过程和分子生物学信息变化，具有常规影像学技术难以企及的“功能影像”的优势。胰岛素瘤起源于胰岛 β 细胞，在

胰岛素瘤的核医学影像诊断技术中，以胰腺 β 细胞为靶点的胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide-1, GLP-1）受体显像是近年来胰岛素瘤影像研究的亮点。本文将以 GLP-1 受体显像为主要内容介绍其在胰岛素瘤中应用的概况及技术规范；生长抑素受体显像及 ^{18}F-DOPA PET/CT 在胰岛素瘤诊断中也有一定程度的应用，本文将介绍其在胰岛素瘤中的适用范围和大致研究情况。

一、 GLP-1 受体显像研究概况

（一） 显像靶点——GLP-1 受体：

在生理情况下，GLP-1 受体在人体胰腺、十二指肠、神经垂体等少数组织中有特异性表达，其中胰岛细胞的 GLP-1 受体表达程度较高(*6*)。曾有学者认为除胰岛 β 细胞以外，α 细胞和 δ 细胞也有 GLP-1 受体表达(*7, 8*)，但后来更多的研究否定了这一观点，证明 GLP-1 受体的 mRNA 和蛋白只在胰岛 β 细胞中存在(*9*)。在胰岛素瘤中，GLP-1 受体的表达程度非常高，约为正常胰岛 β 细胞的 6-12 倍，是迄今为止发现的胰岛素瘤表达程度最高的受体，并且 90%以上的胰岛素瘤都具有表达 GLP-1 受体这一分子特征(*6, 10*)。此外，GLP-1 受体仅在少数几种神经内分泌肿瘤如胃泌素瘤、VIP 瘤、嗜铬细胞瘤、支气管类癌等有较低程度的表达，且表达几率低，并且上皮来源的肿瘤、淋巴瘤不表达该受体(*6, 10*)。这使得以 GLP-1 受体为靶点的核医学分子影像对于胰岛素瘤可兼具良好的敏感性和特异性，具有相当大的临床研究和应用价值。

（二） 示踪剂核心化合物——exendin-4：

GLP-1 受体的天然配体是由小肠 L-细胞分泌的 GLP-1，它是含 36 个氨基酸的多肽，在进食后出现分泌高峰，与胰岛 β 细胞的 GLP-1 受体结合后激活胞内第二信使，可促使胰岛素释放、抑制胃排空和糖原分解，促进胰岛 β 细胞增殖并抑制其凋亡(*11*)。但 GLP-1 在体内容易被二肽基肽酶 IV（dipeptidyl peptidase IV，DDP-IV）裂解，半衰期仅 2 分钟(*12*)，因此无法直接利用 GLP-1 制备示踪剂。Exendin-4 是从毒蜥唾液中分离出的 GLP-1 类似物，它含 39 个氨基酸并与 GLP-1 有 53%的同源性(*13*)，是 GLP-1 受体激动剂。Exendin-4 具有和 GLP-1 类似的受体亲和力(*14*)，能被细胞内化且洗脱率低(*15, 16*)，更重要的是它耐受 DDP-IV 的裂解作用，在体内 24 小时仍有 70%以上以完整分子结构存在(*17, 18*)。因此 GLP-1 受体显像的示踪剂主要是基于各种放射性核素标记的 exendin-4 化合物。

（三） GLP-1 受体显像临床研究：

自 2002 年起，exendin-4 先后被多种放射性核素标记（包括 ^{125}I、^{123}I、^{111}In、^{99m}Tc、^{68}Ga、^{18}F、^{64}Cu 等）并用于体外和动物模型研究，验证了各种放射性核素标记的 exendin-4 示踪剂与 GLP-1 受体结合的特异性和稳定性，并在胰岛素瘤动物模型的生物分布实验和小动物显像中证实了胰岛素瘤对 exendin-4 示踪剂具有极高的放射性摄取和靶本比值(*15, 19-24*)，为 GLP-1 受体显像走向临床打下了基础。

2008 年新英格兰医学杂志报道了 2 例隐匿性胰岛素瘤的病例，这是 GLP-1 受体显像首次用于临床研究的报道(*25*)。这 2 例胰岛素瘤在常规影像学检查中均未见异常，而 ^{111}In 标记的 exendin-4（$[Lys^{40}(Ahx\text{-}DTPA\text{-}^{111}In)NH_2]$exendin-4）的核医学影像准确定位了胰岛素瘤病灶。在 2014 年以前，GLP-1 受体显像主要是用 ^{111}In 或 ^{99m}Tc 标记 exendin-4 作为示踪剂进行单光子发射断层成像（single photon emission computed tomography, SPECT），在 3 个小样本的临床研究中（共 47 例临床怀疑胰岛素瘤的内源性高胰岛素血症性低血糖病例）显示这组病例中 GLP-1 受体显像对胰岛素瘤定位诊断的敏感性为 95%-100%，阳性预测值为 83%(*26-28*)。

在 GLP-1 受体 SPECT/CT 显像的研究基础上，具有更高空间分辨率、图像信噪比优势的正电子发射断层显像（positron emission tomography, PET）成为进一步研究的方向，这对于胰岛素瘤的影像学定位有重要的意义，因为胰岛素瘤大多<2cm，高空间分辨率的 PET/CT 成像有利于进一步提高小胰岛素瘤诊断的敏感性(*29*)。北京协和医院自 2014 年起进行 GLP-1 受体 PET/CT 显像（采用 ^{68}Ga 标记的 exendin-4 作为示踪剂）的前瞻性临床研究，有最大型的胰岛素瘤研究队列，并且报道了最大宗病例的 GLP-1 受体 PET/CT 诊断胰岛素瘤的研究(*30-34*)，在该领域的临床研究工作处于国际领先地位。在本中心 210 余例临床拟诊胰岛素瘤的队列中，^{68}Ga-exendin-4 GLP-1 受体 PET/CT 对胰岛素瘤的诊断敏感性为 99.1%，远高于胰腺灌注 CT（敏感性 80.7%）、胰腺磁共振（敏感性 78.9%）、超声内镜（敏感性 79.2%）、生长抑素受体显像（敏感性 22.8%），并且 GLP-1 受体 PET/CT 的诊断特异性达 100%，亦优于胰腺灌注 CT（特异性 83.7%）、胰腺磁共振（特异性 77.3%）和超声内镜（特异性 80.0%）。鉴于 GLP-1 受体 PET/CT 对胰岛素瘤如此理想的诊断效能和优势，该方法非常值得在临床应用、推广，帮助提高胰岛素瘤临床诊治水平。

二、 胰岛素瘤 GLP-1 受体 PET/CT 技术操作规范

（一） 检查目的及适应证：

临床明确诊断内源性高胰岛素血症性低血糖并拟诊胰岛素瘤的患者，为鉴别高胰岛素血症病因、定位胰岛素瘤病灶行 GLP-1 受体显像。

（二） 检查前准备：

1. 患者饮食：由于进食可刺激小肠分泌内源性 GLP-1，可能与示踪剂竞争结合 GLP-1 受体，因此检查前宜空腹约 2h，尽可能降低内源性 GLP-1 分泌，禁食期间可输液维持血糖，血糖宜维持在 5mmol/L 以上水平。
2. 肾脏保护：exendin-4 示踪剂经肾脏排泄，在肾小球滤过后被近端肾小管重吸收，放射性核素片段滞留在肾小管细胞中(*35*)。为尽量减少肾脏辐射剂量，同时降低 PET 图像中肾影浓聚使胰腺显影更清晰（尤其是胰腺尾部），宜于检查前 0.5-1 h 开始静脉滴注琥珀酰明胶注射液（佳乐施）200-500 ml，以抑制 exendin-4 示踪剂在肾小管重吸收。
3. 采集病史：采集低血糖症相关病史，包括发作时间、频率、低血糖发作时静脉血糖和同步胰岛素、C 肽水平、胰腺增强或灌注 CT、磁共振、超声内镜、手术史等，以便制定 PET/CT 扫描方案及解读图像。

（三） 示踪剂制备及质控：

由于 ^{18}F 标记多肽过程复杂、反应产率低，^{64}Cu 半衰期长（$T_{1/2}$＝12.7 h）、辐射剂量大，而 ^{68}Ga 标记多肽操作简单、易行、产率高，核素半衰期适中（$T_{1/2}$＝68 min），利于临床检查，并且 ^{68}Ga 可由发生器获得、成本低，利于临床开展，因此推荐采用 ^{68}Ga 标记 exendin-4 进行 GLP-1 受体 PET/CT 成像。

1. ^{68}Ga-exendin-4 制备：

用 0.1 mol/L 盐酸淋洗 ^{68}Ge/^{68}Ga 发生器（淋洗盐酸浓度参照不同型号 ^{68}Ge/^{68}Ga 发生器说明书），取 1 ml $^{68}GaCl_3$ 淋洗液加入 85-90 µL 1.25 mol/L 醋酸钠，调节 PH 至 3.5-4.0。将 25-50 µg NOTA-MAL-cys^{40}-exendin-4 前体加至混合液，加热至 100 °C 10 分钟。随后将混合液用注射用水稀释至 5 ml 并通过 Sep-Pak C18 Plus Light 固相萃取柱，以 0.5 ml 75%乙醇淋洗 C18 萃取柱，收集淋洗液，得到产物。产物用注射用水稀释后（使乙醇浓度<10%）经 0.22-µm 无菌滤膜过滤，得到 ^{68}Ga-exendin-4 注射液(*32*)。

2. ^{68}Ga-exendin-4 质控及注意事项：

^{68}Ga-exendin-4 产物需经高效液相色谱仪或薄层层析色谱法质控，放化纯度需>98%。由于 exendin-4 有降低血糖的生理作用，制备示踪剂时应根据标记产率、放射性比活度等实际情况尽量减少前体加入量，以控制患者最终注射的 exendin-4 化学量（建议不超过 20 μg）。

（四） GLP-1 受体 PET/CT 检查方法：

1. ^{68}Ga-exendin-4 示踪剂注射：

注射示踪剂前检测静脉或指尖血糖，以评估检查期间发生低血糖的风险。静脉缓慢推注 ^{68}Ga-exendin-4 示踪剂，推荐注射剂量 37-74 MBq（最低 18 MBq）。注射 exendin-4 示踪剂后约 40 分钟血糖降至最低值，降低幅度平均 1.3 mmol/L（范围 0-2.6 mmol/L）(*26, 27*)，期间监测患者一般情况，若出现低血糖或低血糖反应，可予 50%葡萄糖溶液静脉推注或口服，直至症状缓解；若检查前血糖<4 mmol/L，建议注射示踪剂后即开始静脉滴注 5%或 10%葡萄糖注射液。约 5%患者注射 ^{68}Ga-exendin-4 示踪剂后可出现心率加快、轻微恶心或呕吐(*26, 32*)，多于注射示踪剂半小时内发生，无需特殊处理。无远期不良反应。

2. PET/CT 扫描：

注射示踪剂后 30 分钟至 3 小时均可采集 PET/CT 图像，推荐于注射后 30-90 分钟内进行采集。采集前根据临床病情制定扫描野，可选取胰腺＋肝脏单床位采集，胰腺需置于扫描野中央以避免边缘伪影；若临床怀疑存在远处转移可能，可加大扫描范围至颈胸腹盆腔。根据扫描野、注射剂量、PET 设备性能等制定 PET 图像采集时间，低注射剂量（<37 MBq）的单床位扫描推荐 6-10 分钟/床位，多床位扫描根据 PET 仪器性能、扫描床位数、注射剂量、患者耐受情况调整扫描时间。

由于胰腺尾部与左肾距离较近，少数情况下左肾影可能影响胰尾病灶观察(*10, 26, 32*)。若第一次扫描未发现明确阳性病灶，可于注射示踪剂后 2-3 小时行胰腺单床位延迟扫描(*30, 32*)（exendin-4 示踪剂在胰岛素瘤中的有效半衰期比在肾脏中有效半衰期长(*26*)），扫描时间 10-15 分钟/床位。

3. 辐射剂量：

^{68}Ga-exendin-4 全身吸收剂量当量为 0.016 mSv/MBq，肾脏为吸收剂量当量最大的脏器，为 0.276 mSv/MBq (*36*)。

（五） 正常图像与异常判读：

1. 正常图像：

由于示踪剂经泌尿系统排泄，双肾、膀胱有正常放射性浓聚；胰腺有轻度均匀放射性摄取，肝、脾可有轻度均匀摄取（图 1）。由于 GLP-1 受体在十二指肠 Brunner’s 腺有一定程度的生理性表达(*6*)，十二指肠可能出现局灶性摄取增高(*26*, *27*, *30*)，因此 PET/CT 同机 CT 准确定位尤为重要，以免十二指肠 Brunner’s 腺体生理性摄取与胰头区病灶混淆（图 2）。

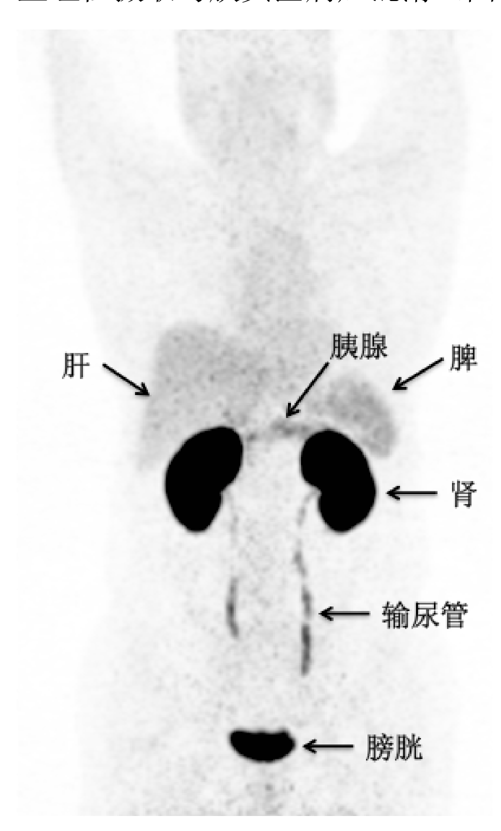


图 1. 正常 ^{68}Ga-exendin-4 PET 最大密度投影图，胰腺可见均匀生理性摄取。



图 2. 胰岛素瘤患者 ^{68}Ga-exendin-4 PET/CT：A. ^{68}Ga-exendin-4 PET 最大密度投影图；B、C. 横断层融合图像。胰腺钩突部胰岛素瘤 ^{68}Ga-exendin-4 摄取异常增高（A、B 长箭），十二指肠可见局灶性摄取轻度增高区（A、C 短箭头），胰腺颈、体、尾部可见弥漫均匀生理性摄取（A、C 虚线长箭）。

2. 异常图像：

胰腺或胰腺外出现放射性浓聚灶即为异常，判定为胰岛素瘤病灶（图 3）。

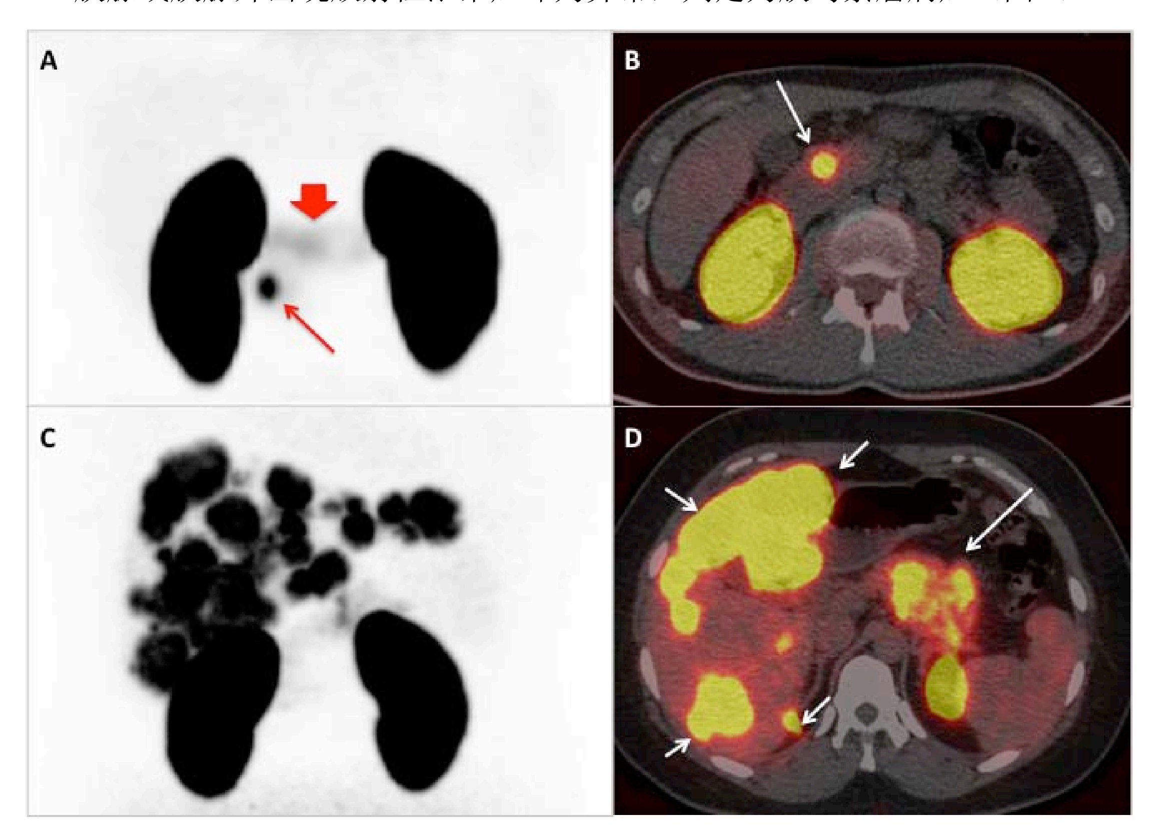


图 3. A-B. 胰腺钩突部胰岛素瘤患者 ^{68}Ga-exendin-4 PET/CT（A. PET 最大密度投影图；B. 横断层融合图），可见钩突部胰岛素瘤放射性摄取异常增高（A、B 长箭），胰腺颈体尾部见轻度生理性摄取（A. 短箭头）。C-D. 胰岛素瘤肝转移患者 ^{68}Ga-exendin-4 PET/CT（C. PET 最大密度投影图；D. 横断层融合图），可见肝内大量转移灶，放射性摄取异常增高（D. 短箭），胰腺体尾部胰岛素瘤原发灶摄取明显增高（D. 长箭）。

三、 其他核医学影像技术在胰岛素瘤诊断中的价值

（一） 生长抑素受体显像：

生长抑素受体显像是诊断胃肠胰神经内分泌肿瘤最准确的影像学方法，但由于大部分胰岛素瘤不表达或仅低度表达生长抑素受体-2 型(*10*, *37*)，其诊断胰岛素瘤的敏感性仅约 20%-60%(*32*, *38-42*)，因此不推荐将生长抑素受体显像作为诊断胰岛素瘤的一线的影像学方法。

胰岛素瘤 90%为良性，约 10%为恶性胰岛素瘤，良性胰岛素瘤几乎都表达 GLP-1 受体。与良性胰岛素瘤不同的是，恶性胰岛素瘤表达 GLP-1 受体的几率

约 36%(*10*, *43*)，因此 GLP-1 受体显像对恶性胰岛素瘤病灶的检出率可能并不高。值得注意的是，不表达 GLP-1 受体的恶性胰岛素瘤均表达生长抑素受体-2 型，即恶性胰岛素瘤具备表达 GLP-1 受体或生长抑素受体两种分子特征(*43*)。初步的临床研究亦显示恶性胰岛素瘤若 GLP-1 受体显像阴性，生长抑素受体显像则为阳性(*28*, *43*)。因此，在胰岛素瘤的影像学评估中，宜将生长抑素受体显像作为二线检查方法，当临床怀疑有恶性胰岛素瘤可能时，如：1). CT、MR 发现可疑转移灶，2). 多发性内分泌肿瘤 1 型患者，3). 临床高度怀疑胰岛素瘤但 GLP-1 受体显像阴性时，建议行生长抑素受体显像。

常用的生长抑素受体显像示踪剂包括 ^{99m}Tc、^{111}In、^{68}Ga 标记的生长抑素类似物（somatostatin analogues, SSA），如 ^{99m}Tc-HYNIC-TOC、^{111}In-pentetreotide、^{68}Ga-DOTATATE、^{68}Ga-DOTATOC、^{68}Ga-DOTANOC 等。其中 ^{99m}Tc-HYNIC-TOC、^{111}In-pentetreotide 需用 SPECT 或 SPECT/CT 成像，图像空间分辨率较低，不利于检出小病灶；^{68}Ga-SSA 采用 PET/CT 成像，不仅图像空间分辨率和信噪比得以提高，而且 ^{68}Ga-SSA 与生长抑素受体有更高的亲和力，可明显提高诊断敏感性，其中 ^{68}Ga-DOTATATE 已于 2016 年经 FDA 批准上市。因此当具备检查条件时，推荐采用 ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT 进行生长抑素受体显像。

（二） ^{18}F-DOPA PET/CT

^{18}F-DOPA 是用 ^{18}F 标记的左旋多巴，左旋多巴是合成儿茶酚胺的前体，它经多巴胺受体介导进入神经内分泌细胞、胰岛细胞后，在细胞内的芳香左旋氨基酸脱羧酶（aromatic L-amino-acid decarboxylase，AADC）的作用下脱羧成为多巴胺，因此 ^{18}F-DOPA 的摄取程度可反映细胞 AADC 的活性，在胰岛素合成与分泌功能旺盛的胰腺 β 细胞中 ^{18}F-DOPA 摄取较正常细胞明显增高。^{18}F-DOPA PET 与 PET/CT 是定位诊断婴儿先天性高胰岛素血症性低血糖（先天性胰岛 β 细胞增生症）最有效的方法，可区分局灶型或弥漫型胰岛 β 细胞增生，指导制定手术方案（胰腺局部切除 vs. 全胰切除术）(*44-46*)。

胰岛素瘤大多发生于成年人（少数为儿童），与婴儿先天性高胰岛素血症性低血糖不同的是，^{18}F-DOPA PET 及 PET/CT 对胰岛素瘤的诊断效能有较大争议，文献报道其敏感性从 17%～90%不等(*10*, *47*)，这主要是因为婴儿的胰腺外分泌腺几乎不含 AADC，^{18}F-DOPA 主要被胰岛 β 细胞摄取；而成年人的胰腺外分泌腺的 AADC 含量非常高，因此 ^{18}F-DOPA 主要被胰腺腺泡摄取，难以区分胰岛素瘤

病灶与正常的胰腺组织(*47*)。但近年有研究采用检查前用卡比多巴抑制外周AADC的活性辅以早期动态采集 ^{18}F-DOPA PET/CT 图像，其诊断胰岛素瘤的敏感性可达到73%(*48, 49*)。虽然 ^{18}F-DOPA 对胰岛素瘤的诊断效能还有待更多的临床研究证实，但根据目前的临床研究结果，^{18}F-DOPA PET/CT 有望作为胰岛素瘤的核医学影像定位诊断的二线方法。

综上所述，胰岛素瘤的核医学影像定位诊断方法有其以功能显像为特征的优势，其中GLP-1受体显像（^{68}Ga-exendin-4 PET/CT）对胰岛素瘤的定位诊断具有非常高的敏感性和特异性，值得在临床推广应用。对于少见的恶性胰岛素瘤，生长抑素受体显像联合 GLP-1 受体显像是较为理想的评估全身病变范围的方法。^{18}F-DOPA PET/CT 有望成为胰岛素瘤的核医学影像定位诊断的二线方法。

参考文献：

1. Grant CS. Insulinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol [J]. 2005;19:783-798. 10.1016/j.bpg.2005.05.008

2. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT [J]. AJR Am J Roentgenol. 2003;181:775-780. 10.2214/ajr.181.3.1810775

3. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. Neuroendocrinology. 2017;105(3):212-244.
10.1159/000471879

4. Rostambeigi N, Thompson GB. What should be done in an operating room when an insulinoma cannot be found? [J]. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70:512-515.
10.1111/j.1365-2265.2009.03527.x

5. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma [J]. Endocrine. 2007;31:238-241.

6. Korner M, Stockli M, Waser B, et al. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting [J]. J Nucl Med. 2007;48:736-743.
10.2967/jnumed.106.038679

7. Heller RS, Aponte GW. Intra-islet regulation of hormone secretion by glucagon-like peptide-1-(7--36) amide [J]. Am J Physiol. 1995;269:G852-860.

8. Heller RS, Kieffer TJ, Habener JF. Insulinotropic glucagon-like peptide I receptor expression in glucagon-producing alpha-cells of the rat endocrine pancreas [J]. Diabetes. 1997;46:785-791.

9. Tornehave D, Kristensen P, Romer J, et al. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas [J]. J Histochem Cytochem. 2008;56:841-851. 10.1369/jhc.2008.951319

10. Korner M, Christ E, Wild D, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor overexpression in cancer and its impact on clinical applications [J]. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:158.
10.3389/fendo.2012.00158

11. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas [J]. Pharmacol Ther. 2007;113:546-593.
10.1016/j.pharmthera.2006.11.007

12. Pauly RP, Demuth HU, Rosche F, et al. Improved glucose tolerance in rats treated with the dipeptidyl peptidase IV (CD26) inhibitor Ile-thiazolidide [J]. Metabolism. 1999;48:385-389.

13. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas [J]. J Biol Chem. 1992;267:7402-7405.

14. Wild D, Wicki A, Mansi R, et al. Exendin-4-based radiopharmaceuticals for glucagonlike peptide-1 receptor PET/CT and SPECT/CT [J]. J Nucl Med. 2010;51:1059-1067.
10.2967/jnumed.110.074914

15. Wild D, Behe M, Wicki A, et al. [Lys40(Ahx-DTPA-111In)NH2]exendin-4, a very promising ligand for glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor targeting [J]. J Nucl Med. 2006;47:2025-2033.

16. Brom M, Joosten L, Oyen WJ, et al. Radiolabelled GLP-1 analogues for in vivo targeting of insulinomas [J]. Contrast Media Mol Imaging. 2012;7:160-166.
10.1002/cmmi.475

17. Wicki A, Wild D, Storch D, et al. [Lys40(Ahx-DTPA-111In)NH2]-Exendin-4 is a highly efficient radiotherapeutic for glucagon-like peptide-1 receptor-targeted therapy

for insulinoma [J]. Clin Cancer Res. 2007;13:3696-3705.
10.1158/1078-0432.ccr-06-2965
18. Jodal A, Lankat-Buttgereit B, Brom M, et al. A comparison of three (67/68)Ga-labelled exendin-4 derivatives for beta-cell imaging on the GLP-1 receptor: the influence of the conjugation site of NODAGA as chelator [J]. EJNMMI Res. 2014;4:31.
10.1186/s13550-014-0031-9
19. Gotthardt M, Fischer M, Naeher I, et al. Use of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1) for the detection of insulinomas: initial experimental results [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29:597-606.
10.1007/s00259-002-0761-1
20. Brom M, Oyen WJ, Joosten L, et al. 68Ga-labelled exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:1345-1355.
10.1007/s00259-009-1363-y
21. Kiesewetter DO, Guo N, Guo J, et al. Evaluation of an [(18)F]AlF-NOTA Analog of Exendin-4 for Imaging of GLP-1 Receptor in Insulinoma [J]. Theranostics. 2012;2:999-1009.
10.7150/thno.5276
22. Wu Z, Todorov I, Li L, et al. In vivo imaging of transplanted islets with 64Cu-DO3A-VS-Cys40-Exendin-4 by targeting GLP-1 receptor [J]. Bioconjug Chem. 2011;22:1587-1594.
10.1021/bc200132t
23. Wu Z, Liu S, Hassink M, et al. Development and evaluation of 18F-TTCO-Cys40-Exendin-4: a PET probe for imaging transplanted islets [J]. J Nucl Med. 2013;54:244-251.
10.2967/jnumed.112.109694
24. Selvaraju RK, Velikyan I, Asplund V, et al. Pre-clinical evaluation of [(68)Ga]Ga-DO3A-VS-Cys(40)-Exendin-4 for imaging of insulinoma [J]. Nucl Med Biol. 2014;41:471-476.
10.1016/j.nucmedbio.2014.03.017
25. Wild D, Macke H, Christ E, et al. Glucagon-like peptide 1-receptor scans to localize occult insulinomas [J]. N Engl J Med. 2008;359:766-768.
10.1056/NEJMc0802045

26. Christ E, Wild D, Forrer F, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas [J]. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:4398-4405. 10.1210/jc.2009-1082
27. Christ E, Wild D, Ederer S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:115-122.
10.1016/s2213-8587(13)70049-4
28. Sowa-Staszczak A, Pach D, Mikolajczak R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [Lys40(Ahx-HYNIC- 99mTc/EDDA)NH2]-exendin-4 for the detection of insulinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:524-531.
10.1007/s00259-012-2299-1
29. Antwi K, Fani M, Nicolas G, et al. Localization of Hidden Insulinomas with 68Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT: A Pilot Study [J]. J Nucl Med. 2015;56:1075-1078.
10.2967/jnumed.115.157768
30. Luo Y, Yu M, Pan Q, et al. (68)Ga-NOTA-exendin-4 PET/CT in detection of occult insulinoma and evaluation of physiological uptake [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:531-532.
10.1007/s00259-014-2946-9
31. Luo Y, Li N, Kiesewetter DO, et al. 68Ga-NOTA-Exendin-4 PET/CT in Localization of an Occult Insulinoma and Appearance of Coexisting Esophageal Carcinoma [J]. Clin Nucl Med. 2016;41:341-343.
10.1097/rlu.0000000000001087
32. Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study [J]. J Nucl Med. 2016;57:715-720.
10.2967/jnumed.115.167445
33. Luo Y, Li J, Yang A, et al. 68Ga-Exendin-4 PET/CT in Evaluation of Endoscopic Ultrasound-Guided Ethanol Ablation of an Insulinoma [J]. Clin Nucl Med. 2017;42:310-311.
10.1097/rlu.0000000000001563
34. 罗亚平，潘青青，要少波，等.68Ga-exendin-4 PET/CT 显像定位诊断胰岛素瘤[J]. 中华核医学与分子影像杂志. 2017;37:137-141.
35. Vegt E, Melis M, Eek A, et al. Renal uptake of different radiolabelled peptides is

mediated by megalin: SPECT and biodistribution studies in megalin-deficient mice [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:623-632.
10.1007/s00259-010-1685-9
36. Selvaraju RK, Bulenga TN, Espes D, et al. Dosimetry of [(68)Ga]Ga-DO3A-VS-Cys(40)-Exendin-4 in rodents, pigs, non-human primates and human - repeated scanning in human is possible [J]. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2015;5:259-269.
37. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy [J]. Endocr Rev. 2003; 24(4):389-427.
38. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today) [J]. Gastroenterology. 1997;112:583-590.
39. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients [J]. Eur J Nucl Med. 1993;20:716-731.
40. Zimmer T, Stolzel U, Bader M, et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas [J]. Gut. 1996;39:562-568.
41. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, et al. 111In-octreotide scintigraphy in oncology [J]. Metabolism. 1992;41:83-86.
42. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging [J]. Neuroendocrinology. 2017;105:212-244.
10.1159/000471879
43. Wild D, Christ E, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas [J]. J Nucl Med. 2011;52:1073-1078.
10.2967/jnumed.110.085142
44. Ribeiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T, et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA [J]. J Nucl Med. 2005;46:560-566.
45. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism [J]. Horm Res. 2006;66:40-42.
10.1159/000093471

46. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, et al. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism [J]. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:4706-4711. 10.1210/jc.2007-1637
47. Tessonnier L, Sebag F, Ghander C, et al. Limited value of 18F-F-DOPA PET to localize pancreatic insulin-secreting tumors in adults with hyperinsulinemic hypoglycemia [J]. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:303-307. 10.1210/jc.2009-1357
48. Imperiale A, Bahougne T, Goichot B, et al. Dynamic 18F-FDOPA PET Findings After Carbidopa Premedication in 2 Adult Patients With Insulinoma-Related Hyperinsulinemic Hypoglycemia [J]. Clin Nucl Med. 2015;40:682-684. 10.1097/rlu.0000000000000686
49. Imperiale A, Sebag F, Vix M, et al. 18F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:409-418. 10.1007/s00259-014-2943-z